



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: **Weisheng Tian et al.**)
Serial No. **10/561,164**) Group Art Unit: **To be assigned**
Filing Date: **December 16, 2005**) Examiner: **To be assigned**
For: **A CLEAN TECHNOLOGY OF**) Customer No.
PRODUCING 16-DEHYDRO-) **26694**
PREGNENOLONE AND ITS) PATENT TRADEMARK OFFICE
ANALOGS)
Atty. Docket No. **37137-226289**)

April 10, 2006

SUBMISSION OF CERTIFIED PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicants submit herewith certified copy of the Priority Application No.
03141641.1 filed on July 16, 2003 in China, from which the subject application claims
priority under 35 U.S.C. § 119.

No fee is believed to be due. Should any fee be required, please charge the same
to Deposit Account No. 22-0261 and notify Applicants' attorney.

Respectfully submitted,

Date: April 10, 2006

Manni Li
Manni Li (Reg. No. 57,400)
Venable LLP
P.O. Box 34385
Washington, D.C. 20043-9998
Tel.: (202)-344-4000
Telefax: (202)-344-8300

Doc. No. 740356

BEST AVAILABLE COPY



IFW

PTO/SB/17 (12-04v2)
Approved for use through 7/31/2006. OMB 0651-0032
U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no person are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

| | | | |
|---|--|--------------------------|-------------------|
| Effective on 12/08/2004. Fees pursuant to the Consolidated Appropriations Act, 2005 (H.R. 4818). | | Complete if Known | |
| FEE TRANSMITTAL For FY 2006 | | Application Number | 10/561,164 |
| | | Filing Date | December 16, 2005 |
| | | First Named Inventor | Weisheng Tian |
| | | Examiner Name | To be assigned |
| | | Art Unit | To be assigned |
| <input checked="" type="checkbox"/> Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27 | | Attorney Docket No. | 37137-226289 |
| TOTAL AMOUNT OF PAYMENT | | (\$) | 0.00 |

| | |
|---|---|
| METHOD OF PAYMENT (check all that apply) | |
| <input type="checkbox"/> Check | <input type="checkbox"/> Credit Card |
| <input type="checkbox"/> Money Order | <input type="checkbox"/> None |
| <input type="checkbox"/> Other (please identify): _____ | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Deposit Account | Deposit Account Number: <u>22-0261</u> Deposit Account Name: <u>Venable LLP</u> |
| For the above-identified deposit account, the Director is hereby authorized to: (check all that apply) | |
| <input type="checkbox"/> Charge fee(s) indicated below | <input type="checkbox"/> Charge fee(s) indicated below, except for the filing fee |
| <input checked="" type="checkbox"/> Charge any additional fee(s) or underpayment of fee(s) under 37 CFR 1.16 and 1.17 | <input checked="" type="checkbox"/> Credit any overpayments |

| | | | | | | | |
|---|---------------------|---|--------------------|----------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|
| FEE CALCULATION (All the fees below are due upon filing or may be subject to a surcharge.) | | | | | | | |
| 1. BASIC FILING, SEARCH, AND EXAMINATION FEES | | | | | | | |
| | FILING FEES | | SEARCH FEES | | EXAMINATION FEES | | |
| | | Small Entity | | Small Entity | | Small Entity | |
| Application Type | Fee (\$) | Fee (\$) | Fee (\$) | Fee (\$) | Fee (\$) | Fee (\$) | Fees Paid (\$) |
| Utility | 300 | 150 | 500 | 250 | 200 | 100 | |
| Design | 200 | 100 | 100 | 50 | 130 | 65 | |
| Plant | 200 | 100 | 300 | 150 | 160 | 80 | |
| Reissue | 300 | 150 | 500 | 250 | 600 | 300 | |
| Provisional | 200 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 2. EXCESS CLAIM FEES | | | | | | | |
| | | | | | | | Small Entity |
| Fee Description | | | | | | | Fee (\$) |
| Each claim over 20 (including Reissues) | | | | | | | 50 |
| Each independent claim over 3 (including Reissues) | | | | | | | 200 |
| Multiple dependent claims | | | | | | | 360 |
| | | | | | | | Fee (\$) |
| Total Claims | | | | | | | Fee Paid (\$) |
| - 20 or HP | | | | | | | |
| HP = highest number of total claims paid for, if greater than 20. | | | | | | | |
| Indep. Claims | | | | | | | Fee Paid (\$) |
| - 3 or HP = | | | | | | | |
| HP = highest number of total claims paid for, if greater than 3. | | | | | | | |
| 3. APPLICATION SIZE FEE | | | | | | | |
| If the specification and drawings exceed 100 sheets of paper (excluding electronically filed sequence or computer listings under 37 CFR 1.52(e)), the application size fee due is \$250 (\$125 for small entity) for each additional 50 sheets or fraction thereof. See 35 U.S.C. 41(a)(1)(G) and 37 CFR 1.16(s). | | | | | | | |
| Total Sheets | Extra Sheets | Number of each additional 50 or fraction thereof | Fee (\$) | Fee Paid (\$) | | | |
| - 100 = | /50 | (round up to a whole number) x | = | | | | |
| 4. OTHER FEE(S) | | | | | | | |
| Non-English Specification, \$130 fee (no small entity discount) | | | | | | | |
| Other (e.g., late filing surcharge): | | | | | | | |

| | | | |
|---------------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|
| SUBMITTED BY | | | |
| Signature | <u>Manni Li</u> | Registration No. (Attorney/Agent) | 57,400 |
| Name (Print/Type) | Manni Li | Telephone | 202-344-1400 |
| | | Date | April 10, 2006 |

This collection of information is required by 37 CFR 1.136. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 30 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete the form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

中华人民共和国国家知识产权局
STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE
OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA



证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申请 日: 2003.07.16
申请 号: 03141641.1
类 别: 发明
发明名称: 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的生产方法

申 请 人: 中国科学院上海有机化学研究所

发 明 设计人: 田伟生、刘闪闪、邱丙开、吴秀静

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

中华人民共和国
国家知识产权局局长

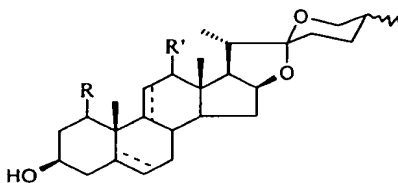
2006 年 3 月 2 日

权利要求书

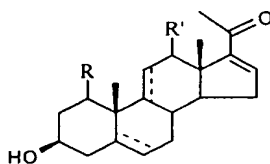
1, 一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术, 其特征是在有机溶剂中

和
0—80°C 下, 裂解甾体皂甙元所得不经纯化的假甾体皂甙元在金属催化剂和酸存在下与双氧水反应 30 分钟—24 小时, 假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.0—4.0 :0.001—1 :0—1, 产物未经分离(二氯甲烷等氯代溶剂除外)加碱回流 0.5—2 小时获得 16-脱氢孕烯醇酮或其同类物和 3R (或 S) —甲基—4-羟基—戊酸盐,

所述甾体皂甙元结构如下结构式如下所示:



所述 16-脱氢孕烯醇酮及其类似物结构式如下所示:



上述二结构式中式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6)或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 α -H 或 5 β -H,

所述金属催化剂是钨酸酐、钨酸盐、钒酸, 钒酸盐, 乙酰丙酮钒, 钼酸酐、钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸或杂多酸盐;

所述的酸是包括乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸或间苯二甲酸苯磺酸或对甲基苯磺酸在内的有机酸以及包括在内的磺酸以及包括硫酸、磷酸、亚磷酸在内的无机酸;

所述的极性溶剂是包括二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、乙酸、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N, N—二甲基甲酰胺、丙酮、丁酮、乙腈、乙酸乙酯或乙酸在内

的质子或非质子有机溶剂;

所述的碱是包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钠或碳酸氢钾在内的一价金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

2, 如一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术, 其特征是所述甾体皂甙元是薯蓣皂甙元、剑麻皂甙元、知母皂甙元或蕃麻皂甙元。

3, 如一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术, 其特征是所述的假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.5-2.5 :0.005-0.02: 0.

4, 如一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术, 其特征是所述的产物加水析出 16-脱氢孕烯醇酮或其同类物、水层酸化, 用有机溶剂提取获得 3 β -(或 5)-甲基- δ -戊内酯。

说明书

16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术

技术领域

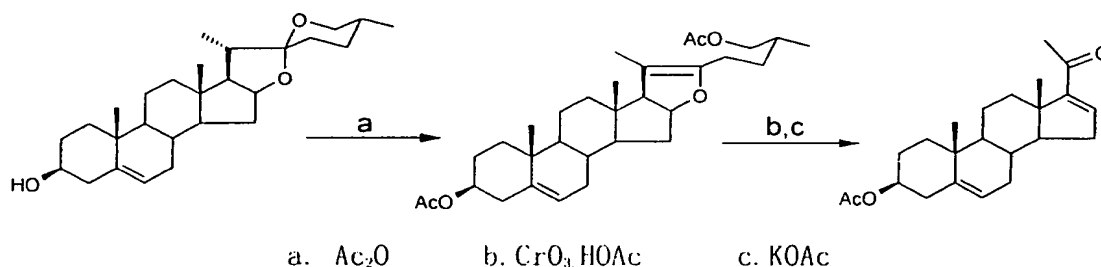
本发明涉及一种降解甾体皂甙元成为 16-脱氢孕烯醇酮及其同类产品的方法。

背景技术

16-脱氢孕烯醇酮 (3 β -羟基-孕甾-5(6), 16(17)-二烯-20-酮) 是商品 16-脱氢孕烯醇酮乙酸酯 (工业部门称为“双烯”) 的水解产物。其同类物有: 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮、3 β , 12 β -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、3 β , 12 α -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、3 β -羟基-5 α -孕甾-12, 20-二酮等。

16-脱氢孕烯醇酮乙酸酯和 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯是甾体激素药物的重要中间体。前者在我国的生产量在千吨以上, 后者我国的生产能力在数百吨。

目前生产 16-脱氢孕烯醇酮乙酸酯和 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯技术的基础仍为美国化学家 Marker 在上世纪四十年代发明的甾体皂甙元降解方法 (Marker: *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62 3350; 1941, 63 774; 1947, 69 2167)。即在乙酸酐和乙酸中, 加压, 高温 (200°C 以上) 裂解甾体皂甙元成为相应的假甾体皂甙元, 再经铬酐氧化和消除反应给出相应的 16-脱氢孕烯醇酮。三步总得率大约为 60%。以薯蓣皂甙元为例, 反应式如下:



此降解方法虽然经不断改进 (Micovic I. V. *Synthesis*, 1990, 591), 但仍旧未能



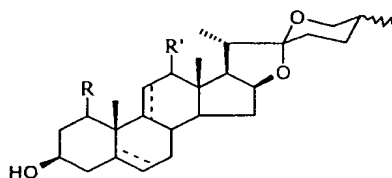


裂解所获假甾体皂甙元粗品未经纯化溶解在有机溶剂中，加入双氧水、金属催化剂和酸，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比为 1:1.0—4.0:0.001—1:0—1，推荐为 1:1.5—2.5:0.005—0.02:0。反应在 0—80°C 进行，反应时间 10 分钟—24 小时。色谱跟踪反应至原料反应完全。加碱继续回流 0.1—1 小时使未消除水解反应未完全的 16-酯基—20-酮全部转化成为 16-脱氢孕烯酮醇或其同类物和 3R (或 S) —甲基—4-羟基—戊酸盐。减压除去部分有机溶剂，加水析出 16-脱氢孕烯酮醇或其同类物。水层酸化，用有机溶剂提取获得 3R (或 S) —甲基— δ -戊内酯。

所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物；

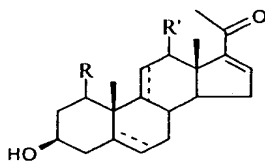
所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物；

所述甾体皂甙元结构如下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 α -H 或 5 β -H。

所述 16-脱氢孕烯酮醇及其类似物结构下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 α -H 或 5 β -H。

所述金属催化剂包括：钨酸酐、钨酸盐、钒酸，钒酸盐，乙酰丙酮钒，钼酸酐、

钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸、杂多酸盐等。

所述的酸包括：乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸等羧酸；苯磺酸、对甲基苯磺酸等磺酸；硫酸、磷酸、亚磷酸等无机酸。

所述极性溶剂包括：二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N, N-二甲基甲酰胺、丙酮、环己酮、乙酸乙酯、乙酸等质子或非质子有机溶剂；

碱包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂，碳酸钠，碳酸钾，碳酸锂，碳酸铯，碳酸氢钠，碳酸氢钾等在内的金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

本发明技术已经在百克以上规模进行了反复验证，此技术从根本上提高了甾体皂甙元的利用度，消除了原生产技术存在的金属铬化合物的环境污染问题，而且提高产品收率，更加适合生产需要。

具体实施方式

通过下述实施例将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

实施例 1

氧化降解知母皂甙元成为 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3S-甲基- δ -戊内酯：

10 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 3.3 毫克 $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.01mmol)，5 毫升双氧水 (30% H_2O_2)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，溶解在 50 毫升乙醇中，加 5%氢氧化锂回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 6.3 克 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 84%。m. p. 186-8°C，氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 3.5 (m, 1H, 3-H), 2.26 (s, 3H, CH_3CO -, 21-H), 0.84 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 316 (M^+), 301 (M^+-CH_3), 283 ($\text{M}^+-\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}$), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 2.1 克 3S-甲基- δ -戊内酯，收率 80%。 $[\alpha]_D^{20}$ -13° (c 0.8, CHCl_3)，红外光谱 (ν): 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040 cm^{-1} 。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.88-2.06 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 1H),

3. 83-3. 90 (m, 1H), 4. 23- 4. 29 (m, 1H)。质谱 (m/z, %) : 115 (M⁺+1), 114 (M⁺), 109, 56, 42。

实施例 2

氧化降解知母皂甙元成为 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3S-甲基- δ -戊内酯:

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇, 加 23 毫克 WO_3 (0. 1mmol), 10 克间苯二甲酸, 50 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80 $^{\circ}C$ 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 66 克 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 88%。水层酸化后提取得 22 克 3S-甲基- δ -戊内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 1。

实施例 3

氧化降解知母皂甙元成为 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3S-甲基- δ -戊内酯:

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇, 加 23 毫克 WO_3 (0. 1mmol), 1 克对甲基苯磺酸, 50 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80 $^{\circ}C$ 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 60 克 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 80%。水层酸化后提取得 22 克 3S-甲基- δ -戊内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 1。

实施例 4

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- δ -戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 加入 20 毫克 $(NH_4)_2MoO_4$ (0. 1mmol), 5 克苯甲酸, 50 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80 $^{\circ}C$ 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物, 溶解在 500 毫升环己酮中, 加 5%氢氧化铯乙醇中回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 64 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 84%。m. p. 168 - 70 $^{\circ}C$ 氢核磁共振谱 (300MHz, $CDCl_3$) δ : 6. 72 (dd, J=1. 3Hz,

1H, 16-H), 5.38(d, J=4Hz, 1H, 6-H), 2.26(s, 3H, CH₃CO-, 21-H), 0.85(s, 3H, 18-H), 0.88(s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 314(M⁺), 299(M⁺-CH₃), 281(M⁺-CH₃-H₂O), 253, 239, 229, 203, 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 22 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 80%. B. p. 83-89°C/15mmHg, $[\alpha]_D^{20} + 13.6^\circ$ (c 0.9 CHCl₃), 红外光谱 (ν): 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040 cm⁻¹. 氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ : 0.96(d, 3H, J=6.6Hz), 1.88-2.06(m, 2H), 1.43-1.56(m, 1H), 3.83-3.90(m, 1H), 4.23-4.29(m, 1H). 质谱 (m/z, %): 115(M⁺+1), 114(M⁺), 109, 56, 42.

实施例 5

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- δ -戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升, 182 毫克 (NH₄)₃[P(Mo₁₂O₄₀)]·6H₂O (杂多酸, 磷钼酸铵, 0.1mmol), 50 毫升双氧水 (30%H₂O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 72 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 95%。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 3。

实施例 6

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- δ -戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升, 3.48 克乙酰丙酮钒, 50 毫升双氧水 (30%H₂O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 71 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 93%。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 3。

实施例 7

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- δ -戊内酯:

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 50 毫升二氯甲烷, 18 毫克 (NH₄)₃[P(Mo₁₂O₄₀)]·6H₂O (杂多酸, 磷钼酸铵,

0.1mmol), 5 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 搅拌反应 2 小时。加碳酸钾继续反应 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 72 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 95%。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 3。

实施例 8

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- δ -戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 500 毫升叔丁醇, 23mg WO_3 (0.1mmol), 2 毫升磷酸, 50 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在油浴中回流搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 70 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 92%。水层酸化后提取得 23 克 3R-甲基- δ -丁内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 3。

实施例 9

氧化降解剑麻皂甙元成为 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3R-甲基- δ -戊内酯:

100 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 500 毫升丁醇, 200 毫克 $Na_3[P(W_{12}O_{40})]$, 50 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 70 克 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 92%。m. p. 207-9°C, $[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$ (c 0.9 $CHCl_3$), 氢核磁共振谱 (300MHz, $CDCl_3$) δ : 6.59 (dd, $J=1.3$ Hz, 1H, 16-H), 3.45 (m, 1H, 3-H), 2.26 (s, 3H, CH_3CO- , 21-H), 0.83 (s, 3H, 18-H), 0.89 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 316 (M^+), 301 (M^+-CH_3), 283 ($M^+-CH_3-H_2O$), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 21 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 80%。数据同实施例 3。

实施例 10

氧化降解剑麻皂甙元成为 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3R-甲基- δ -戊内酯:

10 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶

剂, 加入 50 毫升二甲基甲酰胺, 48mg $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.2mmol), 0.1 毫升硫酸, 5 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 6.8 克 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 90%。波谱数据同实施例 6。水层酸化后提取得 23 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 3。

实施例 11

氧化降解剑麻皂甙元成为 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3R-甲基- δ -戊内酯:

100 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 加入 186mg $\text{H}_7[(\text{PMo}_2\text{O}_7)_6] \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0.1mmol), 50 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物, 在 500 毫升 5%氢氧化钾乙醇中回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 3 β -羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮 65 克。收率 86%。波谱数据同实施例 6。水层酸化后提取得 22 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 81%。波谱数据同实施例 3。

实施例 12

氧化降解洛柯皂甙元成为 3 β , 12 β -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3S-甲基- δ -戊内酯:

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 500 毫升丁醇, 30 毫克 V_2O_5 (0.2mmol), 1 毫升亚磷酸, 50 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 70 克 3 β , 12 β -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 91%。
m. p. 203-205°C, $[\alpha]_D^{25} = +2.0$ (c=1.00), 红外光谱 (ν): 1645, 1580 cm^{-1} , 氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl_3) δ : 6.90 (m, 1H, 16-H), 2.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$, 21-H), 0.87 (s, 3H, 18-H), 0.82 (s, 3H, 19-H)。水层酸化后提取得 23 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 3。

实施例 13

氧化降解洛柯皂甙元成为 3 β , 12 β -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3-甲基- δ -戊内酯:

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 50 毫升二甲亚砜, 24 毫克 $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1mmol), 1 毫升磷酸, 5 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80 $^\circ\text{C}$ 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 7.2 克 3 β , 12 β -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 10。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 3。

实施例 14

氧化降解洛柯皂甙元成为 3 β , 12 β -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3-甲基- δ -戊内酯:

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 50 毫升二甲亚砜, 24 毫克 $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1mmol), 1 克丁酸, 5 毫升双氧水 (30% H_2O_2), 在 80 $^\circ\text{C}$ 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 7.2 克 3 β , 12 β -二羟基-5 α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 10。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- δ -戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 3。